

**PENGARUH UJI TOKSISITAS SUBKRONIK
SENYAWA ASAM 2-(3-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT
PADA PROFIL HEMATOLOGI**



LEONI ANGELA

2443013231

PROGAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2017

**PENGARUH UJI TOKSISITAS SUBKRONIK
SENYAWA ASAM 2-(3-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT
PADA PROFIL HEMATOLOGI**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:
LEONI ANGELA
2443013231


Telah disetujui pada tanggal 18 Juli 2017 dan dinyatakan LULUS.

Pembimbing I,

Pembimbing II,




Catherine Caroline, S.Si., M.Si., Apt.
NIK. 241.00.0444



Yudy Tjahjono, B.Sc., M.Sc.Biol.
NIK. 241.15.0855

Mengetahui,
Ketua Penguji



Dra. Siti Surdijati, MS., Apt
NIK. 241.12.0734

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Pengaruh Uji Toksisitas Subkronik Senyawa Asam 2-(3-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat** pada Profil Hematologi untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 28 Agustus 2017



Leoni Angela

2443013231

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini
adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.
Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil
plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan
kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 28 Agustus 2017



Leoni Angela

2443013231

ABSTRAK

PENGARUH UJI TOKSISITAS SUBKRONIK SENYAWA ASAM 2-(3-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT PADA PROFIL HEMATOLOGI

**LEONI ANGELA
2443013231**

Asam asetilsalisilat telah diperkenalkan dan digunakan untuk menyembuhkan manusia lebih dari 100 tahun lamanya karena manfaat antiinflamasi dan antipiretik yang secara luas digunakan untuk pengobatan klinis. Untuk meminimalkan efek samping yang timbul maka dilakukan sintesis turunan asam salisilat yang baru yaitu senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat. Penelitian ini dilakukan untuk meneliti toksisitas subkronis senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat pada hematologi. Penelitian ini menggunakan tikus *Wistar* betina yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol yang dibagi dalam kelompok kontrol negatif (PGA 1%), kontrol positif (asam asetilsalisilat 9 mg/200 gBB), kontrol positif satelit; kelompok uji dan kelompok satelit (asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat) yang masing-masing terbagi dalam 3 kelompok dosis, yaitu 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB. Kelompok satelit diamati sampai 14 hari setelah masa perlakuan selama 28 hari, untuk melihat proses penyembuhan kembali dari pengaruh toksik. Parameter hematologi yang diamati adalah RBC (*Red Blood Count*), WBC (*White Blood Count*), Hb (Hemoglobin), Hct (*Hematocrit*), PLT (Platelet), MCV (*Mean Corpuscular Volume*), MCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin*), MCHC (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*), MPV (*Mean Platelet Volume*). Hasil penelitian menunjukkan pada hematologi menunjukkan ada perbedaan signifikan ($P < 0,05$) pada pengamatan MCV (*Mean Corpuscular Volume*) pada kelompok asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat satelit 9 mg/200 gBB, kelompok asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan satelit asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat pada dosis 18 mg/200 gBB.

Kata kunci: asam asetilsalisilat, asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, hematologi, toksisitas subkronis.

ABSTRACT

EFFECT OF 2-(3-(CHLOROMETHYL)BENZOYLOXY)BENZOIC ACID ON HEMATOLOGY PROFILE IN SUBCHRONIC TOXICITY TEST

**LEONI ANGELA
2443013231**

Acetylsalicylic acid has been introduced and used to cure humans for more than 100 years because of the anti-inflammatory and antipyretic benefits that are widely used for clinical treatment. The synthesis of new compound, 2-(3-(chlorometil)benzoiloxo)benzoic acid, was made to minimize the side effects. The study was conducted to investigate the sub-chronic toxicity of the compound 2-(3-(chlorometil)benzoiloxo)benzoic acid in the hematology. This study used Wistar female rats which were divided into 3 groups: control group which was divided into negative control group (PGA 1%), positive control (acetylsalicylic acid 9mg/200 gBW), positive control satellites; the test group and the group of satellite 2-(3-(chlorometil)benzoiloxo)benzoic acid, each of which was divided into three dose groups, which were 9 mg/200 gBW, 18 mg/200 gBW and 27 mg/200 gBW. Satellite group was observed until 14 days after 28 days treatment, to see the healing from toxic. The observed hematological parameters were RBC (*Red Blood Count*), WBC (*White Blood Count*), Hb (Hemoglobin), Hct (*Hematocrit*), PLT (Platelet), MCV (*Mean Corpuscular Volume*), MCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin*), MCHC (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*), MPV (*Mean Platelet Volume*). The results showed that the hematology showed significant difference ($P < 0.05$) in MCV (*Mean Corpuscular Volume*) 2-(3-(chlorometil)benzoiloxo)benzoic acid satellite group dose 9 mg/200 gBB, 2-(3-(chlorometil)benzoiloxo)benzoic acid and 2-(3-(chlorometil)benzoiloxo)benzoic acid satellite group dose 18 mg/200 gBB.

Keywords: acetylsalicylic acid, 2-(3-(chlorometil)benzoiloxo)benzoic acid, hematology, subchronic toxicity

KATA PENGANTAR

Terimakasih dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Allah Tri Tunggal karena atas rahmat dan lindungan-Nya, sehingga skripsi dengan judul **“Pengaruh Uji Toksisitas Subkronik Senyawa Asam 2-(3-Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat pada Profil Hematologi”** sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala dapat terselesaikan tepat pada waktunya.

Keberhasilan dalam penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari dukungan, bantuan serta doa dari banyak pihak. Oleh karena itu disampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing I serta pimpinan proyek dan Yudy Tjahjono, B.Sc., M.Sc.Biol. selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu, dukungan, wadah, pikiran dan tenaganya untuk membimbing, mengarahkan dan memotivasi penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
2. Dra. Siti Surdijati, MS., Apt selaku penguji I dan dr. Endang Retnowati, MS., SpPK. selaku penguji II yang telah memberikan nasehat, kritik dan saran untuk menyempurnakan penyusunan skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala dan Penasehat Akademik.
4. Sumi Wijaya, S.Si., PhD., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala.
5. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku Ketua program studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala.

6. Seluruh Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi yang sudah memberikan banyak sekali ilmu pengetahuan.
7. Kepala Laboratorium Penelitian, Laboratorium Kimia Organik, dan Laboratorium Hewan, yang telah memberikan izin menggunakan fasilitas untuk melakukan penelitian.
8. Para petugas laboratorium, yaitu Bapak Dwi, Bapak Heri, Bapak Anang, yang telah membantu dalam memfasilitasi alat-alat selama proses penelitian.
9. Bapak (Apriyanto Martinus), Ibu (Suryaningsih), Adik (Jimmy Christian Martinus dan Fanny Angelia) yang telah memberikan dukungan dan kasihnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi tepat waktu.
10. Teman-teman proyek sintesis farmakologi (Albertus Kristian Siswanto, Friantana Rayadi, Kadek Bambang Sutrasena, Ni Made Riadika dan Fania Tulasi) yang telah bersama-sama untuk meluangkan tenaga, waktu, dan pikiran dalam menyelesaikan proyek ini hingga selesai.
11. Cantik *Squad* Agnestasia Widya Kurniawan, Fransiska Sherly Thung, Gerarda Sartika, Iwana Putri Oktavia, dan Melita Nesiamer Daud atas kebersamaan dan dukungannya dalam keberhasilan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. *Childhood Squad* (Grace Victoria, Ester Immanuella, Yolanda Sutanto dan Amelinda Felicia) yang telah memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
13. Stefen Suryajaya yang telah memberikan dukungan, motivasi dan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

14. BTS yang telah memberikan inspirasi dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan pengalaman, waktu, tenaga dan pengetahuan penulis.

Surabaya, 19 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii

Bab 1 Pendahuluan

1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4 .Hipotesis Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	4

Bab 2 Tinjauan Pustaka

2.1.Tinjauan tentang Asam 2-(3- (klorometil)benzoiloksi)benzoat	5
2.2. Tinjauan tentang Uji Toksisitas Subkronis	6
2.3. Tinjauan tentang Parameter Hematologi	
2.3.1. <i>WBC (White Blood Count)</i>	7
2.3.2. <i>RBC (Red Blood Count)</i>	8
2.3.3. Hemoglobin.....	8
2.3.4. <i>HCT (Hematocrit)</i>	9
2.3.5. <i>PLT (Trombosit)</i>	9
2.3.6. <i>MCV (Mean Corpuscular Volume)</i>	10
2.3.7. <i>MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin)</i>	10

	Halaman
2.3.8. <i>MCHC (Mean Corpuscular Concentration)</i> ..	10
2.3.9. <i>MPV (Mean Platelet Volume)</i>	11
2.4. Tinjauan tentang Asam Asetilsalisilat dan Turunannya terhadap Hematologi	11
2.5. Tinjauan tentang Hewan Coba.....	15
 Bab 3 Metode Penelitian	
3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	16
3.2.Sintesis Senyawa Asam 2-(3- klorometil)benzoiloksi)benzoat	
3.2.1. Prosedur Sintesis Asam 2-(3- klorometil)benzoiloksi)benzoat	17
3.2.2. Rekristalisasi Senyawa Hasil Sintesis	18
3.3.Analisis Senyawa Asam 2-(3- Klorometil)benzoiloksi)benzoat	
3.3.1. Uji Organoleptis Senyawa Hasil Sintesis	18
3.3.2. Uji Titik Leleh Senyawa Hasil Sintesis.....	19
3.3.3. Uji Kromatografi Lapis Tipis Senyawa Hasil Sintesis	19
3.3.4. Uji Spektroskopi Inframerah Senyawa Hasil Sintesis	20
3.3.5. Uji Spektroskopi Resonansi Magnet-Inti Hidrogen Senyawa Hasil Sintesis	20
3.4. Preparasi Pembuatan Sediaan Uji dan Sediaan Pembanding	
3.4.1. Pembentukan Suspensi <i>PGA (Pulvis Gummi Arabicum)</i> 1%	20
3.4.2. Pemilihan Dosis Pemberian terhadap Hewan Coba.....	21
3.5. Pelaksanaan Uji Hematologi	

	Halaman
3.5.1. Persiapan Hewan Coba.....	22
3.5.2. Prosedur Uji Toksisitas Subkronis Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat ..	24
3.6. Pengamatan Uji	
3.6.1. Metode Pengujian Uji Hematologi.....	25
3.7. Variabel Penelitian.....	26
3.8. Analisis Statistik	26
3.9. Hipotesis Statistik	
3.8.1. Hipotesis Nol	26
3.8.2. Hipotesis Alternatif	26
Bab 4 Hasil dan Pembahasan	
4.1. Identifikasi Hasil Sintesis	
4.1.1. Uji Organoleptis Senyawa Hasil Sintesis	27
4.1.2. Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Senyawa Hasil Sintesis.....	27
4.1.3. Uji Titik Leleh Senyawa Hasil Sintesis.....	28
4.1.4. Uji Spektroskopi Inframerah Senyawa Hasil Sintesis	29
4.1.5. Uji Spektroskopi Resonansi Magnet-Inti Hidrogen Senyawa Hasil Sintesis	32
4.2. Hasil Uji Toksisitas Subkronis	
4.2.1. Hasil Uji dan Pembahasan Hematologi.....	35
Bab 5 Kesimpulan dan Saran	
5.1. Kesimpulan	54
5.2. Saran	54
Daftar Pustaka	55
Lampiran	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Parameter Hematologi dan Nilai Normal Tikus Betina Umur 8-16 Minggu	7
2.2. Rata-rata Hasil Pemeriksaan Hematologi pada Mencit Jantan ..	13
2.3. Rata-rata Hasil Pemeriksaan Hematologi pada Mencit Betina ..	14
2.4. Nilai Normal Parameter Hematologi pada Tikus Jantan Galur Wistar	14
2.5. Pemeriksaan Hematologi pada Tikus Jantan Galur Wistar	15
3.1. Bahan yang Digunakan dalam Penelitian	16
3.2. Alat yang Digunakan dalam Penelitian	17
3.3. Volume Pemberian Dosis Obat terhadap Perbandingan Dosis Obat Senyawa Asam 2-(3-klorometil)benzoiloksi)benzoat dan Senyawa Pembanding Asam Asetilsalisilat	22
3.4. Komposisi Pakan BR-2	23
3.5. Pengamatan Analisis Profil Hematologi pada Uji Toksisitas Subkronis	25
4.1. Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	27
4.2. Hasil Uji KLT Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan Berbagai Macam Fase Gerak	28
4.3. Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	28
4.4. Serapan Inframerah Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	30

4.5. Data Spektroskopi Resonansi Magnet Inti Hidrogen (RMH- ^1H) Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan Pelarut Aseton – D ₆	33
---	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.	5
2.2. Efek Asam Asetilsalisilat dosis 40 mg/kgBB dan 80 mg/kgBB selama 7 hari pada tikus pemberian secara oral terhadap RBC, HGB, HCT, PLT, MCV, MCH, MCHC dan WBC pada tikus ($n = 10$). Kelompok kontrol diberikan larutan NaCl 1 ml/kgB	12
3.1. Skema Kerja Uji Toksisitas pada Hewan Percobaan	24
4.1. Spektrum Inframerah Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	31
4.2. Spektrum Resonansi Magnet Inti Hidrogen (RMH- ¹ H) Senyawa Asam 2-3-(benzoiloksi)benzoat dengan pelarut aseton – D6.....	34
4.3. Profil WBC (<i>White Blood Count</i>) pada Uji Toksisitas Subkronis pada Tikus Betina Galur Wistar ($n = 4$)	36
4.4. Profil RBC (<i>Red Blood Count</i>) pada Uji Toksisitas Subkronis pada Tikus Betina Galur Wistar ($n = 4$)	38
4.5. Profil Hb (Hemoglobin) pada Uji Toksisitas Subkronis pada Tikus Betina Galur Wistar ($n = 4$).....	40
4.6. Profil Hct (<i>Hematocrit</i>) pada Uji Toksisitas Subkronis pada Tikus Betina Galur Wistar ($n = 4$).....	42
4.7. Profil PLT (Platelet) pada Uji Toksisitas Subkronis pada Tikus Betina Galur Wistar ($n = 4$).....	44
4.8. Profil MCV (<i>Mean Corpuscular Volume</i>) pada Uji Toksisitas Subkronis pada Tikus Betina Galur Wistar ($n = 4$)	46
4.9. Profil MCH (<i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>) pada Uji Toksisitas Subkronis pada Tikus Betina Galur Wistar ($n = 4$) .	48
4.10. Profil MCHC (<i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>) pada Uji Toksisitas Subkronis pada Tikus Betina Galur Wistar ($n = 4$)	50

4.11.Profil MPV (<i>Mean Platelet Volume</i>) pada Uji Toksisitas Subkronis pada Tikus Betina Galur Wistar (n = 4)	52
--	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. Sertifikat Tikus	60
B. Hasil Pengamatan Hematologi Toksisitas Subkronis.....	61
C. Hasil Statistik Parameter Hematologi Sebagai Hasil Evaluasi Toksisitas	65